

LE TRAITEMENT DE L'HÉMOCHROMATOSE PRIMITIVE PAR LES SAIGNÉES ET LA DESFERRIOXAMINE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 19 Juin 1964

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Françoise ROBILLARD

Ancienne Externe des Hôpitaux de Lyon

Née le 1^{er} Septembre 1938, à LYON (Rhône)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1964

**LE TRAITEMENT
DE
L'HÉMOCHROMATOSE PRIMITIVE
PAR LES SAIGNÉES
ET LA DESFERRIOXAMINE**

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 19 Juin 1964

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Françoise ROBILLARD

Ancienne Externe des Hôpitaux de Lyon

Née le 1^{er} Septembre 1938, à LYON (Rhône)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1964

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens honoraires M. J. LEPINE, Membre de l'Institut.
M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut
Doyen M. J.-F. CIER.
Assesseurs MM. M. LEVRAT et L. REVOL.

Professeurs Honoraires : MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND,
MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET,
HERMANN, ROCHET.

PROFESSEURS

Clinique urologique MM.	CIBERT.	Clinique traumatologique des membres MM.	CREYSEL.
Physique biologique	PONTHUS (dét. à Bey- routh).	Clinique carcinologique ..	DARGENT.
Clinique neuro-psychiatri- que et hygiène mentale	DECHAUME.	Anatomie pathologique ..	GUICHARD.
Chimie organique et toxi- cologie	CHAMBON.	Pathologie générale et ex- périmentale	GIRARD Paul.
Clinique chirurgicale B ..	WERTHEIMER.	Anatomie	LATARJET.
Clinique médicale B	PAUPERT- RAVAULT.	Pathologie chirurgicale ..	PEYCELON.
Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires	FROMENT.	Thérapeutique	GIRARD Marcel.
Clinique médicale C	CROIZAT.	Pathologie médicale	VACHON.
Chimie biologique et médi- cale	ENSELME.	Physio-pathologie des voies respiratoires	GALY.
Clinique chirurgicale A ..	MALLET-GUY.	Radiologie	PAPILLON.
Pharmacie galénique	REVOL.	Clinique des maladies in- fectieuses	JEUNE.
Clinique gynécologique ..	POLLOSSON.	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale	GONIN.
Clinique obstétricale	PIGEAUD.	Bactériologie	MONNET.
Médecine du travail	BOURRET.	Physiologie et pathologie obstétricales	BANSSILLON.
Clinique médicale A	LEVRAT.	Physiologie B	CHATONNET.
Hygiène et action sanitaire et sociale	SOHIER.	Clinique endocrinologique.	GUINET.
Botanique et cryptogamie.	NETIEN.	Clinique de chirurgie or- thopédique	TRILLAT.
Clinique chirurgicale C ..	BERTRAND.	Clinique stomatologique ..	FREIDEL.
Chimie analytique phar- maceutique	BADINAND.	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles ..	MARION Joseph.
Pharmacie chimique et pharmacologie	DREVON.	Matière médicale et légis- lation pharmaceutique ..	DORCHE.
Médecine légale et déonto- logie	ROCHE.	Histologie et embryologie.	DUMONT Louis.
Parasitologie et pathologie exotique	COUDERT.	Chimie	PERROT.
Clinique d'oto-rhino-laryn- gologie et d'audio-pho- nologie	MOUNIER- KUHN.	Physiologie A	CIER J.-F.
Clinique ophtalmologique ..	PAUFIQUE.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.	PERRIN J.
Clinique de dermatologie, syphiligraphie et aller- gologie	THIERS.	Clinique de chirurgie car- diaque	MICHAUD Pierre.
Clinique de pneumo-phti- siologie	BRUN.	Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge	X...
		Biologie médicale et phar- macodynamie	X...

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine	MM.	BERGER.
Bactériologie		BERTOYE.
Neuro-chirurgie		MANSUY.
Chimie pharmaceutique		COLLET.
Clinique de pédiatrie		SARROUY.
Climatologie		LACROIX.
Clinique chirurgicale propédeutique		LIARAS.
Neuro-chirurgie		LECUIRE.
Médecine générale		REVOL.
Thérapeutique chirurgicale		GOINARD.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Parasitologie	MM. ROMAN.
Pharmacie chimique et pharmacologie	CIER André
Anatomie pathologique	FEROLDI.
Physique biologique	MORET.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

Chimie biologique	MM. CREYSEL Roger	Electro-radiologie	MM. BUFFARD.
Hygiène	THIVOLET.	Médecine générale et thé-	
Parasitologie	GARIN.	rapeutique	LEJEUNE.
Electro-radiologie	PINET.	Stomatologie	de MOURGUES
Botanique et cryptogamie	ODDOUX.		F
Chimie analytique	de SOLLIERS.	Maladies infectieuses	NAUSSAC.
Médecine du travail	TOLOT.	Chirurgie générale	REBOUILLAT.
Médecine générale	DESPIERRES.	Pédiatrie	ROMAGNY.
Neuro-psychiatrie	GUYOTAT.	Médecine générale	DELAHAYE J.P.
Chirurgie générale	DESCOTES.	Anesthésiologie	DELEUZE R.
Pathologie expérimentale	JOUVET.	Electroradiologie diagnostic	
Physique biologique	PEYRIN.	et thérapeutique	GIRAUD M.
Anatomie pathologique	TOMMASI.	Anesthésiologie	MICHEL.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

Anatomie	MM. DUROUX.	Biologie médicale et phar-	
Thérapeutique	BRETTE.	macodynamie	MM. FAUCON.
Anatomie	BOUCHET.	Physiologie	FLANDROIS.
Hématologie	FAVRE-GILLY.	Bactériologie	VIALLIER-
Histologie et embryologie	GIROD.		RAYNARD.
Chimie biologique	GRAS.	Médecine générale	FRIES.
Chimie analytique	MALLEIN.	Médecine générale	LAMBERT.
Hygiène	RIFFAT.	Chirurgie générale	MICHOULIER.
		Pédiatrie	GILLY.

AGREGES EN EXERCICE

Obstétrique	MM. BIRTHIAULT.	Chirurgie générale	MM. FRANCILLON.
Pédiatrie et puériculture	FRANÇOIS.	Chirurgie générale	SAUBIER.
Oto-rhino-laryngologie	GIGNOUX.	Neuro-psychiatrie	SCHOTT.
Chirurgie générale	GUILLEMIN.	Neuro-chirurgie	ALLEGRE.
	JAUBERT-	Electro-radiologie	CHASSARD.
	DE-BEAUJEU.	Orthopédie	FAYSSÉ.
Chirurgie générale	MARION Pierre.	Oto-rhino-laryngologie	GAILLARD.
Médecine générale	PLAUCHU.	Médecine générale	GARDE.
Médecine générale	PONT.	Ophthalmologie	HUGONNIER.
Chirurgie générale	SAUTOT.	Pneumo-phtisiologie	KALB.
Médecine générale	TRAEGER.	Médecine générale	LARBRE.
Médecine générale	VIGNON.	Chirurgie générale	MARET.
Ophthalmologie	BONAMOUR.	Médecine générale	MORNEX.
Médecine légale	COLIN.	Médecine générale	NORMAND.
Dermatologie	COLOMB.	Médecine générale	PERRIN André
Chirurgie générale	de MOURGUES	Pédiatrie et puériculture	BETHENOD.
	Georges.	Stomatologie	DUMAS.
Médecine générale	DEVIC.	Obstétrique	GARMIER.
Obstétrique	DUMONT	Médecine générale	NOEL.
	Martial.	Médecine générale	ROBERT.
Urologie	DURAND.	Orthopédie	SCHNEPP.

EXAMINATEURS DE LA THESE

**Président : M. VACHON ; Assesseurs : MM. DESPIERRES,
BRETTE et MORNEX.**

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.



A MON MARI

A MA FILLE

A MES PARENTS

A MES GRAND-PARENTS

A MES SŒURS

A MES FRÈRES

A MES BEAUX-FRÈRES ET BELLES-SŒURS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. VACHON

Au cours d'un semestre passé chez lui, nous avons apprécié ses très grandes qualités. Nous avons admiré la précision de son analyse, la logique de ses raisonnements et la netteté de sa pensée, ses qualités humaines et l'atmosphère d'amitié qu'il fait régner autour de lui.

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous a fait en nous confiant cette étude. Il nous a prodigué le secours de ses conseils éclairés et le soutien de son optimisme pour l'élaboration de ce travail qui lui doit beaucoup.

A NOS MAITRES ET JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ G. DESPIERRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. BRETTE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. MORNEX

Ils nous ont fait un grand honneur
en acceptant de nous juger. Qu'ils
soient assurés de notre grande reconnaissance.

A TOUS CEUX QUI NOUS ONT AIDÉE
DANS CE TRAVAIL ET EN PARTICULIER

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. ROBIN
*du Service d'expérimentation et d'études cliniques
des Laboratoires CIBA*

A MONSIEUR PICHOT
Interne en pharmacie

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. GUILLEMINET

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. DESJACQUES

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MOUNIER-KUHN

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. MICHAUD

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. VACHON

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. GUINET

INTRODUCTION

Nous nous proposons, dans ce travail, d'étudier les effets des traitements éliminatoires de fer dans l'hémochromatose ; sujet à l'ordre du jour qui a fait l'objet du Congrès de Médecine de Lyon (1963).

Nous étudions là six observations où un traitement mixte a été utilisé, associant, d'une part, les saignées, et, d'autre part, les chélateurs, sous forme de desferrioxamine B (Desféral).

La part essentielle du traitement revient à la saignée. Pour la juger, on possède un recul suffisant et, après d'autres auteurs, qui ont donné des résultats encourageants, nous rappelons que, sur neuf de nos malades régulièrement traités, trois ont été dépigmentés, c'est-à-dire qu'à l'amélioration clinique a été associée une disparition de la surcharge, décelée par la réaction de Pearls dans le foie, avec un retour à la normale et même au-dessous de la normale de la sidérémie. Or, ces trois malades n'ont été traités que par les saignées.

L'expérience de la chélation est beaucoup plus récente, puisque la desferrioxamine n'a été utilisée que depuis 1962. De plus, la petite dose dont nous disposons ne nous a pas permis de faire un traitement aussi régulier qu'il aurait fallu ; mais il est cependant logique d'associer les effets de ces deux médications dont les principes sont bien différents.

- La soustraction directe de fer par ponction veineuse.
- La sidérurie déclenchée par les chélateurs.

BASES ANATOMIQUES ET PATHOGENIQUES

DU TRAITEMENT

L'hémochromatose est un syndrome anatomo-clinique caractérisé par une accumulation de fer dans les tissus, spécialement dans le foie, associée à une sclérose plus ou moins importante des parenchymes ; elle s'accompagne, du point de vue biologique, d'une augmentation du fer sérique.

Sur le plan clinique, ces lésions correspondent à une affection qui associe une hépatomégalie, un diabète, une mélanodermie et que l'on considère comme autonome.

A côté de cette maladie idiopathique existent d'autres formes cliniques qui peuvent être rattachées à un facteur étiologique précis ; ce sont les hémochromatoses secondaires. Certaines, considérées comme endogènes, sont liées à un trouble du métabolisme du fer, d'autres surviennent à la suite d'un apport excessif et prolongé de fer.

Les premières s'observent au cours d'une cirrhose éthylique. Si la surcharge sidérosique du parenchyme hépatique est banale chez le cirrhotique, on observe parfois, au cours d'une cirrhose avérée, des signes cliniques d'hémochromatose ; l'élévation du fer sérique, l'augmentation du coefficient de saturation confirment ce diagnostic. Dans ce cas, l'hémosidérose paraît liée à une augmentation de l'absorption intestinale du fer, secondaire à l'intoxication alcoolique et aux carences associées.

Les hémochromatoses secondaires peuvent être observées au cours des hémopathies. Ici, l'augmentation du fer sérique peut avoir une double origine, à la fois endogène et exogène.

— Elle est endogène dans les anémies hémolytiques, mais, dans ce cas, l'activité médullaire compense habituellement la libération du fer liée à la destruction globulaire.

Plus important apparaît le défaut d'utilisation médullaire du fer et l'absence de la synthèse de l'hémoglobine dans les anémies hypoplastiques et aplastiques.

— L'apport peut être également exogène chez les sujets soumis à des transfusions répétées et à l'opothérapie martiale.

Dans ces hémochromatoses secondaires, les manifestations cliniques sont souvent peu intenses ou dissociées, se bornant à une hypertrophie hépatique discrète, à une mélanodermie, et parfois même latentes, la maladie étant découverte grâce aux examens biologiques.

Ces examens, sidérémie, coefficient de saturation de la sidérophiline, précisent le trouble du métabolisme ferrique objectivé par la ponction-biopsie du foie qui montre une sidérose hépatique.

Il existe cependant des formes d'expression plus complète, où la maladie pigmentaire prend véritablement place dans l'évolution d'une hémopathie.

PATHOGENIE DE L'HEMOCROMATOSE PRIMITIVE

On admet actuellement qu'elle est secondaire à un trouble du métabolisme du fer congénital et héréditairement transmis. Il s'agit d'une hérédité dominante à manifestations régulières.

La forme habituelle, de révélation tardive, s'observerait chez des sujets hétérozygotes pour un gène hypersidérémique dont l'action essentielle est d'augmenter l'absorption intestinale du fer alimentaire.

Les hémochromatoses juvéniles et graves surviendraient chez des sujets homozygotes pour ce gène hypersidérémique.

Les enquêtes familiales ont permis de déceler les différents stades de la maladie. Le premier stade où l'hypersidérémie est isolée, sans signe clinique, sans lésion, le deuxième stade où s'associent à l'hypersidérémie des lésions de surcharge, et, enfin, le stade de la maladie pigmentaire.

Le fer est normalement absorbé sous forme ferreuse au niveau du duodénum, transporté par la sidérophylène plasmatique normalement saturée au tiers, utilisé pour la synthèse de l'hémoglobine, de la myoglobine et des catalyseurs cellulaires ou ferments respiratoires (fer héminique). Il est stocké pour l'excédent sous forme de ferritine dans les tissus et surtout dans le foie, en petite quantité, sous forme d'hémosidérine.

Il est éliminé en quantité à peu près nulle, excepté en cas d'hémorragie et de lactation.

La teneur totale de l'organisme est chez l'adulte de cinq grammes ; le besoin quotidien se situe chez l'homme entre 0,5 et un milligramme ; chez la femme, entre un et deux milligrammes.

L'excrétion physiologique par voie urinaire est de 0,5 à un milligramme par jour ; elle ne peut être accrue chez un individu normal.

Dans l'hémochromatose, la teneur totale en fer peut s'élever jusqu'à cinquante grammes, soit dix fois la teneur normale. Le fer est stocké sous deux formes différentes : la ferritine, qui contient 17 à 23 % de fer, et l'hémosidérine, saturée à 45 % de fer. Ce stockage pathologique de l'hémochromatose est surtout hépatique. Sur les coupes de biopsie hépatique, la sidérine, qui se colore en bleu par la méthode de Pearls, est intra-cellulaire ; la cellule hépatique reste longtemps fonctionnelle, elle ne se détériore et ne se transforme en bloc sidérique que si la surcharge ferrique ne cesse de croître.

Le fer est également stocké en grande quantité dans le pancréas et le cœur, et, en degré moindre, dans l'hypophyse, les capsules surrénales et le corps thyroïde, plus accessoirement dans les testicules.

Les lésions associées à la surcharge pigmentaire, qu'il s'agisse de la sclérose hépatique, pancréatique, myocardique ou des atrophies endocriniennes, jouent un rôle important dans l'évolution de la maladie. Leur relation avec la sidérose reste discutée et comporte une part d'inconnu.

Dans le cas des hémochromatoses primitives, les ponctions-biopsie hépatiques successives, en montrant le développement secondaire de la sclérose, permettent de parler de sidérose cirrhogène. Mais la fréquence de l'intoxication éthylique fait penser que son rôle n'est pas négligeable dans la constitution de ces lésions.

LES PRINCIPES DU TRAITEMENT

1. - Les saignées

Historique : Le traitement de l'hémochromatose par les saignées répétées a été envisagé pour la première fois par Granick. Ce traitement, visant à mobiliser et à éliminer le fer accumulé dans les tissus, a été réalisé tout d'abord par Davis et Arrowsmith, en 1952, à la suite des travaux de Finch, de Beyers et Gitlow qui avaient constaté la remarquable tolérance des hémochromatoses aux saignées.

Depuis, les observations de Howard, de Myerson et Carroll, de Warthin et Petterson, de Houston, de Pirart, et, en France, celles de Darnis, Conte et de Vachon ont permis de préciser les modalités d'application et les indications de ce traitement :

Posologie habituelle : Les soustractions de sang sont toujours importantes, mais elles varient suivant les auteurs.

Davis et Arrowsmith proposent d'enlever un litre de sang par jour, puis cinq cents centimètres cubes quatre à huit fois par mois. Ces soustractions massives les ont conduits à réinjecter chaque fois le plasma du malade après séparation des globules rouges pour compenser les déperditions protidiques.

Myerson et Carroll enlèvent un litre par semaine.

Houston, 500 centimètres cubes chaque semaine, puis la même quantité tous les 15 jours.

Darnis, de 500 à 700 centimètres cubes deux fois par semaine.

Conte, 500 cc tous les 5 jours.

M. Girard préconise au contraire le prélèvement de 250 à 300 cc répété tous les 10 à 15 jours.

Le total des soustractions ainsi réalisé atteint 40 à 60 litres en 2 à 3 ans.

Davis et Arrowsmith atteignent 25 à 45 litres par an.

Myerson et Carroll, 40 litres en 28 mois.

Petterson et Ettinger, 37 litres en 15 mois.

Houston, 52 litres.

Elles atteignent, chez le malade de Howard, Balfour et Cullem, 96 litres en trois ans et demi.

Nous avons pratiqué chez nos malades des saignées de 400 cc, renouvelées tous les dix jours, soustrayant ainsi en moyenne 14 litres de sang par an, ce qui nous permet d'éliminer une quantité importante de fer, environ 7 grammes par an, car deux litres de sang contiennent un gramme de fer.

Ce traitement se poursuit pendant deux à quatre ans suivant l'état clinique et biologique du malade. Il a pu être espacé et même interrompu chez trois de nos malades qui peuvent être considérés, du moins provisoirement, comme guéris, puisqu'à la régression totale de la mélanodermie s'est ajoutée une réduction complète de la surcharge en hémossidérine, contrôlée par la ponction-biopsie hépatique et que le fer sérique est revenu à la normale et même au-dessous de la normale.

2. - Le traitement par les chélateurs

1° DÉFINITION

Les chélateurs sont des corps qui possèdent une affinité particulière pour les métaux et les alcalino-terreux, c'est-à-dire les ions positifs bi ou trivalents. Ils forment avec eux un complexe stable. Une cyclisation se produit lors de la captation et l'élément capté perd ses propriétés ioniques. Ce

complexe non toxique, dénué d'activité chimique ou métabolique, est soluble et s'élimine facilement dans les urines.

a) Les chélateurs non spécifiques.

Une série de médicaments a été essayée dans le traitement de l'hémochromatose :

L'acide éthylène-diamine-tétracétique, ou E.D.T.A., est utilisé en perfusion I.V. de 1 gramme par jour, dilué dans 500 cc de sérum physiologique, en séries discontinues de 5 à 10 jours. L'augmentation de l'élimination urinaire du fer est constante ; le taux de la sidérurie est en moyenne de 2.500 gamma à 3.500 gamma. Elle peut cependant dépasser ce chiffre (Fleckner : 7.000 gamma). Cette débâcle ferrique reste insuffisante pour avoir un effet thérapeutique valable ; de plus, l'E.D.T.A. se comporte comme un chélateur non sélectif et il faut redouter et surveiller la déperdition d'ions métalliques indispensables : Ca et Mg.

Le Versénol ne donnerait que des résultats à peine supérieurs.

Le D.T.P.A. a été appliqué au traitement des hémochromatoses par Fahey, Princiotta, Rath et Rubin, puis par Heilmeyer.

Ces auteurs ont obtenu, après perfusion I.V. ou par injection I.M. de 2,5 à 4 grammes de ce médicament, des sidéruries moyennes de 10 à 30 mg par 24 heures, atteignant 35 mg chez un malade de Pitcher, Williams et Newman.

Ce chélateur a été utilisé dans notre service. Son action polyvalente doit faire redouter et surveiller, comme avec l'E.D.T.A., l'élimination d'autres ions métalliques.

La β diméthyl-cystéine ou pénicillamine n'a donné jusqu'ici que des résultats décevants. Elle a, comme les autres chélateurs déjà envisagés, l'inconvénient de n'être pas spécifique.

b) Les chélateurs spécifiques : La desferrioxamine B, commercialisée sous le nom de desféral (D.F.).

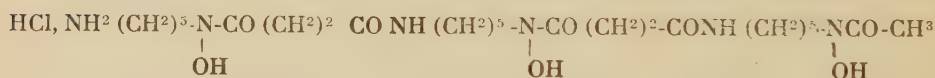
L'isolement de la D.F., produit plus actif et surtout plus sélectif, a donné un nouvel essor à la thérapeutique de l'hémochromatose par les chélateurs.

La D.F. a été identifiée et synthétisée dans les laboratoires Ciba à Bâle et à l'Ecole polytechnique fédérale de Zurich.

Les ferrioxamines sont des produits naturels issus du métabolisme des actinomycètes. Elles appartiennent à un groupe de substances naturelles, désigné sous le nom de sidéramine

Le fer, fixé sous forme trivalente aux trois radicaux d'acide hydroxamique de la molécule de ferrioxamine, peut être éliminé par un procédé chimique. On obtient un produit exempt de fer : la desferrioxamine B qui possède une affinité particulière pour ce métal.

La desferrioxamine B est le Chlorydrate de l'acide trihydroxamique.



Théoriquement, 100 mg de desferrioxamine fixent 9,3 mg de fer trivalent. Le poids moléculaire de cette hydroxamate complexe de fer est de 613. Il est très facilement éliminé par le rein, aussi bien sous forme exempte de fer que sous sa forme de complexe ferrique. On peut alors observer une coloration rouge saumon des urines. Les expériences de dialyse, l'électrophorèse, ont montré que la desferrioxamine B peut capter le fer de toutes les protéines ferrugineuses de l'organisme humain : ferritine, hémossidé-rine, transférine, en se combinant à eux.

Les résultats des recherches entreprises ont montré l'action élective de ce produit sur le fer : les ions des autres métaux lourds, en particulier le Ca, le Na, le Mg, le K, le Zn, ne sont pas touchés. Ce produit, adapté à la chélation du fer, a été utilisé dans le traitement des hémochromatoses primitives, mais il a le grand avantage d'être également utilisable dans les sidéroses secondaires, en par-

ticulier celles des polytransfusés, des anémies hémolytiques, des anémies sidéro-plastiques.

2° ETUDE EXPÉRIMENTALE

Wohler a pratiqué une injection I.V. de 20 mg de saccharate de fer chez un lapin et il a observé une augmentation du fer dans l'organisme. Si l'on perfuse un gramme de D.F. en 4 heures, le taux de fer diminue par rapport à celui des témoins ; 12 heures après l'injection, l'élimination rénale n'est pas encore terminée.

Les dosages simultanés du fer de la ferritine et de la sidérine dans le foie, la rate et le rein montrent que le fer de la ferritine est apparemment plus facile à déplacer ; il est presque entièrement cédé à la D.F., mais les deux formes de dépôt sont cependant captées.

— Le dosage du fer sérique décèle une brève élévation de la sidérémie liée à la mobilisation du fer tissulaire.

— L'analyse de l'urine et de la bile par la chromatographie sur papier précise que le complexe fer-desferrioxamine ne peut être mis en évidence que dans les urines ; il n'est pas éliminé par la bile.

3° POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI

Ce médicament peut être administré par la voie parentérale et par la voie orale. Nous envisagerons tout d'abord la voie parentérale.

La D.F. est présentée en flacons-ampoules sous forme d'une poudre à dissoudre extemporanément dans un volume variable de sérum physiologique, suivant que l'injection se fera par voie I.M. ou en perfusion I.V.

On a d'abord utilisé le chlorydrate de D.F. (préparation Ciba - 29 - 837 Ba) en ampoules de 6 ml contenant 200 mg de produit.

Cette présentation est actuellement remplacée par le méthane-sulfonate de D.F. (Desféral Ciba), présenté en ampoules de 2 ml en contenant 500 mg.

L'étude de la sidérurie provoquée a fixé à 1.500 mg la dose quotidienne optimum qui avait d'abord été évaluée à 600 ou 800 mg ; on injectera donc trois ampoules de 500 mg, soit en perfusion I.V., le produit étant alors dilué dans 250 cc de sérum physiologique, soit en injection I.M. quotidienne ou bi-quotidienne.

Ces injections doivent être répétées chaque jour ou tous les deux jours, car l'excrétion du fer qu'elles provoquent ne dépasse pas 24 heures. Ce traitement, dont la durée est basée sur les résultats obtenus, peut être prolongé plusieurs mois de façon continue. Il a été employé par Wohler pendant plus d'un an sans inconvénient.

Ce médicament peut être également administré per os ; il est alors présenté sous forme de capsules de chlorydrate de D.F. dosées à 250 mg. Par cette voie, il a une action strictement locale, n'étant absorbé qu'en très petite quantité par la muqueuse intestinale. Il empêche l'absorption du fer alimentaire et son passage dans le sang en le fixant dans le tube digestif. Wohler et Keller ont montré que l'absorption simultanée de D.F. et de fer par la bouche n'entraînait pas l'augmentation de la sidérémie observée lorsque le fer est ingéré seul.

Chez les sujets atteints d'hémochromatose, l'emploi de fer radio-actif a confirmé l'inhibition de la résorption du fer par l'administration orale de D.F.

Il est donc logique d'envisager l'association des injections parentérales et de l'ingestion orale de D.F. à la dose de 250 mg absorbée trois fois par jour au moment des repas. Malheureusement, la forme orale nous faisant défaut, nous n'avons pu réaliser de façon continue ce traitement combiné.

4° INFLUENCE DE LA D.F. SUR L'EXCRÉTION DU FER URINAIRE DANS L'HÉMOCHROMATOSE.

La sidérurie provoquée par injection de D.F. n'excède pas 24 heures. La coloration rouge saumon des urines représente un moyen simple mais approximatif d'évaluer le degré de l'excrétion du fer. Elle apparaît vers la quatrième heure après l'injection, mais elle reste peu appréciable, en raison de sa dilution dans les urines de 24 heures, et ne peut permettre un dosage. La sidérurie est variable suivant le malade et suivant les jours chez un même malade ; le mode d'introduction ne semble pas jouer un rôle important, la voie I.M. ou I.V. donnant des résultats comparables.

Si des sidéruries exceptionnelles de 50 à 80 mg ont pu être obtenues, la moyenne est de 15 à 20 mg par jour.

Les chiffres suivants sont fournis par quelques auteurs :

Wohler : 30 mg.

Frey : 30 mg.

Mann : 23 mg.

Blumberg : 10 à 20 mg.

Schnider : 10 à 30 mg.

Albaharry : 18 mg.

Elle peut rester inférieure à 10 mg.

La relation entre la dose injectée et la sidérurie provoquée a conduit à considérer comme nécessaires les doses de 1.000 à 1.500 mg par jour.

C'est ainsi qu'Albaharry voit chez un malade la sidérurie s'élever de 6 mg avec 600 mg de D.F., à 18 mg avec 1.200 mg de D.F., et, chez un autre, de 5 à 7 mg avec 600 mg de D.F., à 12 et 17 mg avec 1.200 mg de D.F.

Les chiffres que nous avons obtenus dans notre service sont les suivants :

24 dosages ont été pratiqués sur des urines de 24 heures chez 6 malades en traitement par la D.F. Les chiffres obtenus varient nettement avec la dose injectée, mais sont peu modifiés par la voie d'introduction :

OBSERVATIONS CLINIQUES

OBSERVATION N° 1. — M. ABR..., 43 ans.

Cirrhose pigmentaire avec diabète.

La maladie a été révélée par l'installation d'un diabète grave avec un amaigrissement de 10 kilos et une glycémie de 2,65 g %. On notait en outre une hépatomégalie de 3 travers de doigt.

Un éthylisme.

Une mélanodermie.

Pas de retentissement cardiaque ou endocrinien.

Bilan avant traitement :

Ponction-biopsie du foie : Sclérose cirrhotique et pigmentation extrême des hépatocytes.

Pearls très positif, donc cirrhose pigmentaire et non cirrhose pigmentée.

Fer sérique : 265 μ g.

Coefficient de saturation : 84 %.

Globules rouges : 5.000.000.

V.G. : 1.

Protéines : 65.

Sérine : 42.

Globuline : 28.

S/G : 1,82.

Prothrombine : 72 %.

Tests de floculation normaux.

Glycémie : 2,65.

Glycosurie : 68 ‰ et 1 g 70 par 24 heures.

Le traitement :

Il débute en février 1962. Pendant 8 mois, le malade subit des phlébotomies répétées au rythme d'une saignée de 400 cc tous les 10 jours, soit 19 saignées totalisant 7 litres 1/2 de sang.

Le fer sérique reste élevé à 280 μ g avec un coefficient de saturation de 75 %. Mais l'état général est meilleur, le malade

a repris 7 kilos, le diabète s'est amélioré : on a réduit l'insuline de 70 unités à 27 unités, et la glycémie est à 1,40 ‰ ; la mélanodermie s'est atténuée.

Le malade est mis ensuite au traitement mixte pendant 4 mois et on associe les saignées de 400 cc tous les 10 jours, ce qui amène le total de la soustraction sanguine à 12,3 litres, à la D.F. à la dose de 800 mg par semaine pendant deux mois et de 600 mg par semaine les deux mois suivants ; le patient reçoit au total 16 g de D.F.

L'amélioration clinique persiste. La glycémie est à 1,40 ‰ sous 15 à 20 unités d'I.P.Z.

Les saignées isolées sont reprises pendant cinq mois.

On soustrait ainsi 20 litres de sang depuis le début du traitement, le diabète reste équilibré par 15 à 20 unités d'I.P.Z.

L'amélioration clinique est importante :

Le foie est presque impalpable.

Le malade travaille à plein temps sans peine.

La dernière recherche de sucre dans les urines a été négative.

Le poids est stationnaire à 69 kilos.

Le fer sérique est à 310 µg.

Le coefficient de saturation à 80 %.

Enfin, on associe aux saignées 2 ampoules de Desféral tous les deux jours pendant 10 mois, amenant ainsi le malade à 30 litres de saignée et à 150 g de D.F.

La tolérance et les résultats :

Le Desféral a été bien supporté, sans douleur notable.

La couleur rouge des urines dans les heures qui suivent l'injection a été remarquée (sidérurie moyenne : 11 mg).

Les saignées ont été bien tolérées, la N.F. reste à 4.400.000.

L'état général s'est amélioré, le malade a pris deux kilos ; le diabète est équilibré avec 18 unités d'I.P.Z., il n'y a ni glycosurie, ni albuminurie. La glycémie est à 1,22 ‰, le foie est impalpable, la mélanodermie a régressé, la prothrombine est à 100 %.

Le fer sérique :

200 µg avec un coefficient de saturation de 67 % après deux mois de traitement mixte.

100 µg avec un coefficient de saturation de 26 % à la fin du traitement.

P.B.F. : Pearls négatif. Pas la moindre pigmentation.

OBSERVATION N° 2. — M. VAL..., emballleur, 29 ans.

Cirrhose pigmentaire avec diabète.

La maladie a débuté par une hépatomégalie d'un travers de main, dure, sans splénomégalie.

On notait également une légère pigmentation et une impuissance sexuelle.

Bilan avant traitement :

Ponction-biopsie du foie : cirrhose pigmentaire avec sclérose annulaire et pigmentation.

Fer sérique : 360 µg.

G.R. : 3.370.000.

V.G. : 1,03.

Mac Lagan : 8,3.

Hanger : + + +.

Protéines : 80.

Sérines : 51.

Globulines : 29.

S/G : 1,75.

Prothrombine : 65 %.

Hyperglycémie provoquée :

T : 0,92.

1 : 1,30.

2 : 1,05.

3 : 0,52.

17 céto-stéroïdes : 8 ‰ mg, 14 mg par 24 heures.

Traitement :

1° Un traitement par saignées isolées avait été institué, mais le malade l'a suivi très irrégulièrement, car, en cinq ans (4 mai 1957 jusqu'à mai 1962), il ne totalise que 17 litres de saignée. Il poursuivait également un éthylisme évalué à un litre et demi par jour.

En mai 1962, installation d'un diabète grave avec amaigrissement de 12 kilos :

Glycémie : 3 g ‰.

Glycosurie : 184 g par 24 heures.

La mélanodermie s'est accentuée :

Fer sérique : 270 µg.

Coefficient de saturation : 95 %.

2° On institue alors un traitement mixte pendant sept mois, au terme duquel le malade a eu 7,9 litres de saignées et a reçu 31 g de D.F.

On constate alors une nette amélioration du diabète qui a permis de passer de 160 unités d'insuline à 25 unités de N.P.H., la pigmentation a régressé.

3° Pendant sept mois, les saignées sont poursuivies isolément ; on obtient alors une soustraction totale de 14 litres de sang.

4° Pendant 10 mois, on associe les saignées au rythme de 400 cc tous les 10 jours, ce qui amène le malade au total de 20 litres de soustraction sanguine. Et le Desféral à la dose de 2 ampoules de 500 mg tous les deux jours, soit 150 grammes en tout.

Résultats du traitement :

Après 24 mois de traitement bien suivi qui a permis de soustraire 22.7 litres de sang et d'administrer 180 grammes de D.F. au malade, on note que :

La tolérance des saignées est parfaite, la N.F. restant à 4.400.000. Les protéines sont normales (Pt : 63 - S : 40 - G : 23 - S/G : 1,7).

Les injections de Desféral ont été bien supportées : il n'y a pas eu de phénomènes douloureux notables. Le malade a remarqué la coloration rouge des urines, surtout à la suite des premières injections ; elle serait moins nette actuellement (sidérurie moyenne : 10,5).

Les résultats cliniques sont bons.

L'état général est meilleur.

La pigmentation a diminué.

Le volume du foie est également en régression.

Les tests hépatiques se sont améliorés (H. : + - M.L. : 1,75 - R.C. : + - Flocculation : +).

Prothrombine : 76 %.

Le diabète est bien équilibré avec 25 unités de N.P.H. et la glycémie est à 1,63.

Le fer sérique est à 285 µg.

C.S. : 91 %.

OBSERVATION N° 3. — M. PERR..., 32 ans, tisseur.

Cirrhose pigmentaire et éthyisme à 3 litres de bière par jour. Hépatomégalie d'un travers de main, mélanodermie très accentuée, troubles de la glyco-régulation ; pas d'impuissance, mais pilosité peu développée.

Bilan avant traitement :

Ponction-biopsie hépatique : hépatite scléreuse, infiltration assez intense par les pigments ferriques, aussi bien du parenchyme hépatique que de la sclérose.

G.R. : 4.000.000.

V.G. : 1,07.

Protéines : 56.

S. : 38 - G. : 18 - S/G : 2.

Prothrombine : 96 %.

Tests hépatiques normaux.

Hyperglycémie provoquée :

T : 0,91.

1 : 1,52.

2 : 2,18.

3 : 1,35.

4 : 0,98.

Myélogramme : Moelle très riche en grains de fer.

17 céto-stéroïdes totaux : 4,3 mg, 10,3 mg par 24 heures.

Fer sérique : 275 μ g.

Coefficient de saturation : 93 %.

Traitement :

1° Saignées isolées pendant sept mois au rythme de 500 cc tous les dix jours, soit 9 litres en tout : le fer sérique est alors à 285 μ g, le coefficient de saturation à 86 %, les protéines totales à 56,5 - S : 34 - G : 22,5 - S/G : 1,51.

2° Traitement mixte pendant neuf mois : On poursuit les saignées au même rythme que précédemment, ce qui entraîne une soustraction totale de 20,5 litres. On leur associe le Desféral à la dose de 2 ampoules tous les 2 jours. Le malade reçoit ainsi 135 g de Desféral.

Résultats du traitement :

Après 16 mois de traitement, l'état clinique de ce malade s'est amélioré. On a noté : une atténuation nette de la mélanodermie, le poids est resté stationnaire, l'hépatomégalie persiste.

Le malade se rase plus souvent, deux fois par semaine.

Les saignées ont été bien supportées : après 15 litres 1/2 les globules rouges sont à 3.700.000 contre 4.000.000 au départ ; les protéines sont à 70 au lieu de 56.

Glycémie : 0,77 g %.

Les injections de Desféral ont été bien supportées par le malade sans réactions locales notables. Le patient a remarqué

dès les premières injections, la couleur rouge des urines. La sidérurie moyenne a été de 10,76.

Le fer sérique reste à 260 μ g.

C.S. : 71 %.

OBSERVATION N° 4. — M. SAL..., 43 ans, ouvrier.

Cirrhose pigmentaire révélée par des troubles digestifs qui font découvrir une hépatomégalie d'un travers de main. On note également une mélanodermie légère, un pré-diabète.

Bilan avant traitement :

Ponction-biopsie hépatique : sclérose lobulante assez importante, hépatocytes truffés de pigments ocres.

Fer sérique : 260 μ g.

Coefficient de saturation : 85 %.

Protéines : 71.

S : 42,5 - G : 28,5 - S/G : 1,40.

Hanger : ++.

Mac Lagan : 2.

Rouge colloïdal : 2.

Prothrombine : 93 %.

Hyperglycémie provoquée :

T : 1,03.

1/2 H : 1,63.

1 H : 2,55.

2 H : 2,18.

3 H : 1,35.

Glycémie : 1,54 ‰ - Glycosurie : 0.

G.R. : 3.760.000 - V.G. : 1,06.

F.S.H. : taux normal.

Traitement :

1° Saignées isolées du 13 février 1959 au 13 juillet 1963, soit pendant quatre ans et demi, au rythme de 400 cc tous les 10 jours, totalisant ainsi 46 litres de sang.

L'amélioration clinique reste modérée, car, si le malade a pu reprendre son travail à mi-temps, a vu son pré-diabète céder aux premières saignées, le foie, par contre, reste volumineux et la mélanodermie persiste.

2° Arrêt des saignées et mise en œuvre d'un traitement au Desféral à la dose de trois ampoules par jour pendant deux mois, soit 90 grammes de Desféral.

3° Reprise des saignées isolées pendant quatre mois, ce qui l'amène à un total de 50 litres.

Résultats du traitement :

Le malade a été traité pendant cinq ans. Les saignées (53 litres) ont été bien supportées ; la numération formule reste à 3.600.000 G.R.

Le traitement au Desféral (90 grammes) n'a été poursuivi que deux mois, car la sidérurie provoquée restait trop faible. Sidérurie moyenne de 5,22.

L'amélioration de l'état général est importante ; le malade a pris 2 kilos. Il a pu reprendre son travail. L'examen est négatif, le foie n'est plus perçu.

Le fer sérique est à 45 µg.

Coefficient de saturation : 13 %.

Protéines : 72.

S : 43,5 - G : 29,5 - S/G : 1,45.

Ponction-biopsie du foie : Cirrhose annulaire, presque pas de pigments, persistance d'un certain degré de stéatose.

Hyperglycémie provoquée :

T : 1,02.

1 : 1,37.

2 : 1,20.

3 : 0,80.

4 : 0,65.

OBSERVATION N° 5. — M. GRAND..., 36 ans, ouvrier spécialisé.

Hémochromatose présentant les signes cliniques suivants :

Une asthénie importante.

Une hépatomégalie douloureuse de trois travers de doigt.

Une mélanodermie.

Une impuissance.

Bilan avant traitement :

La ponction-biopsie hépatique affirme l'hémochromatose.

Fer sérique : 230 µg.

Coefficient de saturation : 83 %.

Protéines : 64.

S : 43 - G : 21 - S/G : 2,04.

Prothrombine : 95 %.

Tests hépatiques normaux.

Hyperglycémie provoquée :

T : 0,91.

1/2 : 0,46.

1 : 1,41.

1 : 0,98.

3 : 0,52.

G.R. : 4.400.000 - V.G. : 0,92.

Fer radio-actif :

Selles : 60 %.

Urines : 2,4 %.

Sang : 2 heures : 0,2 % par litre de sang.

4 heures : 0,3 % par litre de sang.

6 heures : 0,4 % par litre de sang.

F.S.H. : Taux compris entre 40 et 50 US, donc normal.

Traitement :

Pendant un an (du 4 mai 1962 au 4 juillet 1963), le malade a été traité uniquement par des saignées au rythme de 500 cc environ tous les dix jours. Il totalise ainsi une soustraction de 15 litres de sang. Puis le traitement a été mixte pendant neuf mois, associant les saignées au même rythme et les injections de Desféral à la dose de deux ampoules par jour, soit 1.000 mg, par la voie I.M. le premier mois. La dose a été ramenée à une injection de 1.000 mg tous les deux jours les mois suivants.

Résultats du traitement :

Au bout de 21 mois de traitement, le malade a reçu 150 grammes de Desféral et on lui a soustrait 23,5 litres de sang.

Les saignées ont été bien supportées. La N.F. reste à 4.000.000 de G.R. Les protéines totales sont à 63. Les injections de Desféral ont, par contre, provoqué des douleurs locales très importantes qui nous ont conduit à espacer un peu les injections. Le malade a remarqué la coloration rouge des urines, (sidérurie moyenne : 9,25 mg).

La scène clinique s'est améliorée. Le malade a pris 3 kilos. Le foie reste dur et douloureux, le fer sérique reste à 280 µg, le coefficient de saturation à 70 %.

OBSERVATION N° 6. — M^{me} MOR..., 46 ans, ouvrière.

Cirrhose pigmentaire révélée par un diabète sévère avec une glycémie à 3,09 % et un amaigrissement de 11 kilos. Elle

présentait également une hépatomégalie de quatre travers de doigt, sans splénomégalie, une mélanodermie très nette, mais il n'y avait pas de retentissement cardiaque, ni endocrinien.

Bilan avant traitement :

La ponction-biopsie du foie montre une sclérose annulaire et une surcharge pigmentaire des cellules hépatiques.

Fer sérique : 190 µg.

Coefficient de saturation : 76 %.

N.F. : G.R. : 4.100.000 - V.G. : 1,28.

Protéines : 68 - S : 44,5 - G : 23,5 - S/G : 1,89.

Prothrombine : 100 %.

Glycémie : 2,09 ‰.

Glycosurie : 25,5 ‰ et 38 g par 24 heures.

17 céto-stéroïdes : 2,2 mg et, par 24 heures : 4,1 mg.

Traitement :

1° Il débute en août 1962 et, pendant cinq mois, il est mixte, associant : des saignées de 400 cc tous les dix jours, soit 13 saignées soustrayant 5,2 litres de sang, et de la D.F. à la dose de trois flacons tous les 10 jours, soit 15 fois trois flacons de 200 mg, c'est-à-dire 9 grammes de D.F.

A la fin de ces cinq mois de traitement, la malade va bien mieux, le diabète est équilibré avec 25 unités d'insuline au lieu de 35 au début ; la glycémie reste à 1,22 g ‰. L'état général est meilleur, elle a pris 2 kilos, la mélanodermie a un peu diminué.

2° Puis, pendant six mois (du 22 janvier 1963 au 22 juillet 1963), la malade est traitée par des saignées isolées, ce qui l'amène à un total de 11,400 litres de sang soustrait. Elle va bien, la glycémie est à 1,36 ‰, la glycosurie à 5,44 par 24 heures, le diabète est équilibré avec 20 unités d'I.P.Z.

3° Enfin pendant six mois la malade est remise au traitement mixte, les saignées étant poursuivies au même rythme, ce qui totalise 17,4 litres de sang soustrait. La desferrioxamine B est remplacée par le Desféral qui est administré par voie I.M. à la dose de trois ampoules tous les deux jours pendant quatre mois, puis de deux ampoules tous les deux jours pendant deux mois. Elle a donc reçu ainsi 129 grammes de D.F.

Résultats du traitement :

Après 21 mois de traitement, la patiente a eu 19 litres de saignée et a reçu 129 g de D.F.

Les saignées ont été bien supportées ; la numération formule reste autour de 4.500.000, les protéines sont normales (Pt. : 74 - S : 46,2 - G : 28,5 - S.G. : 1,63).

La malade a bien toléré les injections I.M. de Desféral. Elle n'a noté aucune réaction cutanée. Elle a remarqué très nettement la couleur rouge des urines le jour de l'injection (sidérurie moyenne : 11,20).

Du point de vue clinique, l'état général est bon.

Le poids est stationnaire.

L'hépatomégalie est en régression.

La mélanodermie a bien diminué.

Le diabète persiste avec une glycémie à 1,5 ‰.

Glycosurie : 0 par 24 heures, nécessitant 25 unités d'Endo-pancrine-Zinc retard.

Le fer sérique, qui était tombé à 125 µg en octobre 1963, est remonté à 250 µg en avril 1964, avec un coefficient de saturation de 80 %.

La P.B.F. confirme les données apportées par le fer sérique.

Il existe encore de nombreux dépôts pigmentaires.

Pas de sclérose ou très minime.

CONDUITE DU TRAITEMENT

Dans ce traitement mixte, le rôle prépondérant revient aux saignées. La D.F. n'a été utilisée qu'à une dose modérée en raison du stock limité dont nous disposions.

Les soustractions sanguines varient entre 17 et 50 litres suivant la durée du traitement, alors que nos malades ont reçu une dose moyenne de 1 g à 1,5 g de Desféral tous les jours ou tous les deux jours pendant dix mois.

Tolérance et accidents

I. — La tolérance des saignées est habituellement remarquable, l'état général est rapidement amélioré, la régression de l'asthénie encourage le malade à poursuivre un traitement dont il redoutait les effets.

Une surveillance stricte de la formule sanguine, du taux de l'hémoglobine et des protéines s'impose néanmoins.

1° BILAN HÉMATOLOGIQUE

Beyers et Gitlow, étudiant les variations de l'hémoglobine totale circulante sous l'influence des saignées répétées, démontrèrent ainsi que la capacité de synthèse était largement assurée dans l'hémochromatose, grâce au stock de fer, et qu'il ne semblait pas que la soustraction des produits plasmatiques nuise à la formation de la globine.

Chez tous nos malades, la numération globulaire, le taux de l'hémoglobine et la valeur globulaire sont restés normaux.

L'existence d'une légère anémie fréquemment observée avant le traitement s'est, dans la plupart des cas, corrigée (M. Sal... : G.R. : 3.700.000 avant traitement et 4.300.000 après 40 litres de saignée).

Dans deux cas a été observée une polyglobulie modérée.

Le taux de l'hémoglobine n'est jamais descendu au-dessous de 72 % et la valeur globulaire est restée normale dans tous les cas.

Le taux des polynucléaires est fréquemment abaissé avant traitement et cette neutropénie relative ne subit, le plus souvent, aucune modification notable du fait des saignées ; une élévation modérée du taux des éosinophiles est cependant fréquente.

2° EVOLUTION DE LA PROTIDÉMIE

D'après Kolwel, une saignée de 500 cc abaisserait le taux des protéines du sérum de 75 à 80 grammes en moyenne chez le sujet normal et il faudrait trois à quatre jours pour que le taux des protéines revienne à son chiffre initial.

Les saignées sont contre-indiquées lorsqu'il existe une hypoprotidémie avec inversion du rapport S/G témoignant d'une atteinte hépatique sévère, mais, en dehors de ce cas particulier, les prélèvements du sang ne modifient pas l'équilibre protidique.

Davis et Arrowsmith, en réinjectant le plasma après des soustractions sanguines massives et rapprochées (500 cc 4 à 8 fois par mois), n'observent pas de diminution du taux des protides et parfois une augmentation de celui-ci.

Howard, Watson, Darnis n'ont observé aucune baisse de la protidémie et nos observations rejoignent celles de ces auteurs.

Chez nos malades, le taux de la protidémie totale est resté normal ou a légèrement augmenté, de même que celui de la sérine, alors que celui de la globuline s'abaissait lorsqu'il était élevé avant le traitement.

3° Des accidents d'insuffisance cardiaque ont été signalés par Hofstetter et par Potton. Nous n'en avons jamais observés dans notre service.

Le premier signale l'apparition d'une insuffisance cardiaque rapidement mortelle au cours d'un diabète bronzé après deux saignées de 500 cc faites à six jours d'intervalle.

Le malade de Potton, dont l'état cardiaque était normal avant traitement, présente, à la 5^e semaine d'un traitement par des saignées de 500 cc répétées trois fois par semaine, une asystolie aiguë irréductible. Ces deux observations sont restées isolées.

Certes, une atteinte latente du myocarde peut être révélée par des soustractions trop abondantes et trop rapprochées. Mais une défaillance cardiaque aiguë peut apparaître au cours des hémochromatoses en dehors des saignées.

Pour certains, la constatation par l'examen clinique et électrocardiographique d'une atteinte cardiaque est une contre-indication aux saignées. D'autres ont rapporté, au contraire, des améliorations de cardiopathies pigmentaires par phlébotomies.

II. — Le traitement par la D.F. est habituellement bien toléré.

1° Il s'agit d'un chélateur très sélectif et seul le fer est éliminé. Les oligo-éléments plasmatiques ne sont pas influencés par le traitement ; l'élimination urinaire du sodium, du potassium, du magnésium, du calcium n'augmente pas, il n'a pas non plus d'effet sur les oligo-éléments tels que le cobalt, le cuivre et le nickel ou sur les métaux tels que l'aluminium et le manganèse. A cet égard, la desferrioxamine est fondamentalement différente des autres chélateurs envisagés avant elle.

2° On n'a pas observé de phénomènes d'intolérance jusque-là.

3° La toxicité aiguë expérimentale a été déterminée chez l'animal, elle démontre la très faible toxicité du médicament.

Chez la souris, la dose léthale moyenne après injection I.V. est de 340 mg par kilo et après injection sous-cutanée de 1.600 mg par kilo. Per os, la dose de 3 g est supportée sans apparition de signes toxiques.

Aux doses subléthales apparaissent des convulsions et des paralysies.

Une récente étude comparative a montré à Tripod que la toxicité aiguë expérimentale de la D.F. est dix fois plus faible que celle de l'E.D.T.A.

De rares observations cliniques (Korting-Revol) ont montré une diminution de la diurèse et le médicament a été étudié sous cet angle. On a entrepris des clearances à l'hypo-sulfite de soude et à l'acide para-amino-hippurique avec injections I.V. de 600 mg de D.F.

Keller a observé une légère diminution du volume urinaire, du filtrat glomérulaire et du flux plasmatique. Ces faits méritent d'être retenus, mais aucun accident rénal n'a été mentionné, même au cours de traitements prolongés.

Certains auteurs ont relevé des cystalgies, une certaine polakiurie qui pourraient être liées à l'irritation vésicale (Albaharry).

Localement, on observe des réactions douloureuses lors de l'injection I.M. et même un petit blindage pénible de la peau lorsque les trois ampoules sont injectées par cette voie en une seule fois. Ces réactions inflammatoires sont moins fréquentes quand le traitement est fait un jour sur deux.

RESULTATS DU TRAITEMENT

Dans ce traitement, la place prépondérante revient aux saignées, la D.F. n'ayant été utilisée qu'à des doses modérées chez nos malades, en raison du stock limité dont nous disposions au début, et ce pendant 10 à 12 mois seulement.

1. - Traitement par la D. F. seule

Nous n'en avons personnellement pas l'expérience, mais certains auteurs (Wohler, Frey, Mann) ont obtenu des résultats satisfaisants. Ces observations sont peu nombreuses et ne bénéficiaient pas d'un recul suffisant. Actuellement, on convient que la sidérurie moyenne provoquée par la D.F. est de 10 à 15 mg/jour, soit 3 à 4 g par an, ce qui n'autorise pas à envisager ce chélateur comme un moyen suffisant d'élimination ferrique au cours des hémochromatoses. Il ne faut pas oublier, en effet, que, si l'on cherche une équivalence entre l'élimination obtenue par les saignées et celle obtenue par sidérurie provoquée, il faudrait que celle-ci soit égale à 25-30 mg par jour, ce que nous n'avons jamais observé personnellement.

2, - Traitement par les phlébotomies seules

Le recul est ici beaucoup plus important, puisque la méthode a été inaugurée en 1950. Personnellement, chez trois de nos patients soumis à ce seul traitement pendant

4 à 6 ans, nous avons obtenu des résultats favorables qui confirment ceux qu'ont observés d'autres auteurs.

OBSERVATION N° 8426. — M. DU..., chauffeur routier, 52 ans.

Bilan clinique et données biologiques avant traitement :

— Début par l'apparition d'une glycosurie.

Ce malade présente :

- un foie hypertrophié de trois travers de doigt,
- une mélanodermie importante.
- Pas de signe endocrinien.
- Pas de signe cardiaque.
- Un éthylysme.

Ponction-biopsie hépatique : Sclérose annulaire dense et inflammatoire, sans stéatose.

Surcharge pigmentaire importante.

Fer sérique : 220 μ g - C.S. : 75 %.

H.G.P. ;

T : 0,99.

1 : 2,13.

2 : 2,76.

3 : 2,21.

4 : 1,54.

Glycosurie : 11 grammes par 24 heures.

Prothrombine : 87 %.

Traitement :

Saignées tous les dix jours (350 à 400 cc), totalisant ainsi 22 litres de sang en deux ans et demi.

Résultats après traitement :

Très bonne tolérance clinique.

Le malade prend 6 kilos.

La mélanodermie régresse.

L'hépatomégalie disparaît.

Prothrombine : 105 %.

Le fer sérique diminue :

après 8 litres : F.S. : 250 μ g - C.S. : 87 %.

15 litres : F.S. : 185 μ g - C.S. : 57 %.

22 litres : F.S. : 100 μ g - C.S. : 31 %.

La courbe d'hyperglycémie provoquée s'améliore également.

Après 22 litres :

T : 1,13.
1 : 1,63.
2 : 1,88.
3 : 1,20.
4 : 0,82.

OBSERVATION N° 5.332. — M. ROL..., 52 ans.

Bilan clinique et données biologiques avant traitement :

Ce malade présente :

- Un éthylisme à deux litres par jour.
- Une hépatomégalie de deux travers de doigt.
- Des douleurs de l'hypochondre droit.
- Une mélanodermie moyenne.
- Une impuissance depuis un an.
- Une diminution de la pilosité faciale.
- Il n'a pas de diabète.
- L'examen cardiaque est négatif.

Ponction-biopsie du foie : Sclérose hépatique annulaire.

Pas de stéatose hépatique. Cellules hépatiques truffées de pigments ferriques.

Fer sérique : 320 µg.

Prothrombine : 66 %.

17 céto-stéroïdes : 3,84 milligrammes par 24 heures.

Traitement :

Saignées tous les dix jours (de 350 à 400 cc) de juillet 1957 à mai 1962.

Testostérone : 100 mg tous les quinze jours.

Evolution après traitement :

Amélioration de l'état général.

Le malade passe de 63 à 66 kg 400.

Le foie n'est plus perçu.

La mélanodermie diminue.

17 C.S. : 6,70 par 24 heures.

Prothrombine : 90 %.

Bilan de la sidérémie :

Après 20 litres : F.S. : 250 µg - C.S. : 91 %.

30 litres : F.S. : 230 µg - C.S. : 91 %.

52 litres : F.S. : 120 µg - C.S. : 5 %.

Contrôle anatomique (P.B.F.) : Disparition de la pigmentation. Réaction de Pearls : négative. Persistance de la sclérose.

OBSERVATION N° 6.922. — M. GA..., 38 ans, gardien de la paix.

Résumé clinique et données biologiques avant traitement :

Ce malade présente :

- Un éthylysme à un litre et demi de vin.
- Des douleurs hépatiques.
- Un diabète.
- Une hépatomégalie de trois travers de doigt.
- Une mélanodermie nette mais d'importance moyenne.
- La pilosité faciale est réduite.
- Les cheveux fins, secs.
- Pas d'impuissance.
- L'examen cardiaque est négatif.

Ponction-biopsie du foie : Surcharge pigmentaire ferrique diffuse des cellules hépatiques. Sclérose inflammatoire.

Tests biologiques : Fer sérique : 340 μ g. Coefficient de saturation : 86 %.

Hyperglycémie provoquée :

T : 1,79.

1 : 2,34.

2 : 2,63.

3 : 2,91.

4 : 2,25.

Glycosurie : 77 grammes par 24 heures.

Numération : 4.100.000 G.R. - V.G. : 1,03.

Prothrombine : 73 %.

Traitement :

Saignées pendant trois ans, totalisant 31 litres de sang.

Testotérone : 100 mg deux fois par mois.

Traitement du diabète : 20 unités d'insuline pendant deux mois, puis sulfamides hypoglycémifiants et enfin régime seul.

Résultats après traitement :

Bonne tolérance, le malade passe de 68 à 72 kilos. Il peut reprendre son travail. L'hépatomégalie disparaît. Les douleurs hépatiques s'atténuent, la mélanodermie régresse, la glycosurie disparaît. La prothrombine est à 105 %.

Fer sérique :

Après 5 litres de saignée :	230 μ g - C.S. :	88 %
15 litres de saignée :	310 μ g - C.S. :	92 %
25 litres de saignée :	90 μ g - C.S. :	24 %
30 litres de saignée :	70 μ g - C.S. :	18 %

Contrôle anatomique (P.B.F.) : Après 10 litres de saignée, persistance de la sclérose et de la surcharge cellulaire pigmentaire.

Après 30 litres, disparition totale de la pigmentation hépatique.

Le traitement par saignée est interrompu devant ces constatations biologiques et anatomiques qui permettent actuellement de parler de guérison.

Avec la posologie moyenne utilisée ici, soit 400 cc tous les 10 jours, le volume de saignée atteint 14 litres par an, la quantité de fer éliminée approximativement 7 g ; elle est donc largement supérieure à celle obtenue par la chélation.

3° LE TRAITEMENT MIXTE

Chez tous nos malades, on observe une action sur :

a) *l'état général* qui s'améliore avec diminution de l'asthénie, prise de poids (3 à 8 kg) ; tous ont pu reprendre une activité professionnelle normale ;

b) *la mélanodermie* qui régresse de façon évidente chez tous nos malades ;

c) *la glycorégulation*, mais les effets sont ici plus inconstants. Ils varient avec l'importance du diabète. Chez trois de nos patients, la dose d'insuline a pu être réduite de façon notable :

— de 70 unités d'IPZ à 18 unités après 30 litres de saignées et 150 g de D.F. (observation n° 1, M. Abr...) ;

— de 160 unités de NPH à 25 unités après 22,7 litres de saignées et 150 g de D.F. (observation n° 2, M. Vall...) ;

— de 35 unités d'IPZ à 25 unités après 19 litres de saignées et 130 g de D.F. (observation n° 6, M^{me} Mor...).

d) *influence sur le syndrome génital* : L'évolution des autres troubles endocriniens est plus difficile à apprécier en raison de l'association d'injections de testostérone aux phlébotomies et au Desféral ; un de nos malades a retrouvé une pilosité subnormale (observation n° 3) ;

e) *évolution de l'état hépatique* : La disparition des hépatalgies est très fréquente. Nous l'avons notée dans tous les cas. La régression de l'hépatomégalie est par contre plus inconstante. Elle reste très limitée quand il s'agit d'une hépatomégalie majeure.

L'amélioration des tests hépatiques est aussi inconstante. Les réactions de floculation positives le restent en général. Le taux de prothrombine se normalise dans certains cas (observation n° 1 où le taux passe de 72 % à 100 %).

Enfin la P.B.F. montre que, s'il y a une diminution importante et parfois même disparition des dépôts d'hémossidérine, dans tous les cas la sclérose hépatique ne subit aucune modification ;

f) *évolution de la sidérémie* : Les variations de la sidérémie et de la saturation de la sidérophylène ont été suivies au cours du traitement. L'abaissement du fer sérique ne se produit qu'après un temps prolongé. Tel est le cas chez deux de nos patients :

— Observation n° 1 (M. Abr...) :

En début de traitement :

FS : 265 µg.

CS : 84 %.

Après 30 litres de saignées et 150 g de D.F. :

FS : 100 µg.

CS : 26 %.

— Observation n° 4 (M. Sal...) :

En début de traitement :

FS : 260 μ g.

CS : 85 %.

Après 53 litres de saignées et 90 g de D.F. :

FS : 45 μ g.

CS : 13 %.

Dans cette dernière observation où deux PBF ont pu être pratiquées, on constate un parallélisme entre l'évolution régressive de la surcharge sidérosique du foie et le taux du fer sérique.

Le recul ne semble pas encore suffisant pour juger des autres cas. D'ailleurs, ces constatations n'autorisent pas un optimisme excessif, car certaines hémochromatoses graves restent rebelles à toute thérapeutique. La rétrocession de l'imprégnation sidérosique ne doit pas faire oublier le caractère irréversible des lésions de sclérose.

Enfin, la recharge en fer se reconstitue progressivement dès l'arrêt du traitement. Avec le recul que nous avons maintenant, nous pouvons évaluer à 8 mois le temps de recharge du foie en pigments ferriques. Elle impose la surveillance des malades et la reprise du traitement déplétif par saignées ou D.F.

CONCLUSION

Cette étude est basée sur 9 observations d'hémochromatoses traitées, les unes par les saignées, les autres par les saignées associées à la desferrioxamine B.

1° Les saignées de 4 à 500 cc tous les 10 jours sont bien supportées. Chez 3 malades, employées seules, elles ont permis d'obtenir le retour à la normale du fer sérique et du coefficient de saturation avec disparition de l'hémosidérine hépatique après 25, 30, 50 litres de saignées.

2° Les injections par voie I.M. ou I.V. à la dose de 1 à 1,50 g par jour de D.F., chélateur sélectif, permettent d'obtenir une sidérurie quotidienne de 10 à 15 mg, très rarement supérieure et insuffisante à elle seule pour permettre une élimination de la surcharge ferrique.

3° Nous utilisons l'association saignées + D.F. Comme avec les saignées seules on observe la régression partielle ou complète de l'hépatomégalie et de la mélanodermie, l'amélioration de la tolérance hydrocarbonée, le syndrome génital nous a paru au contraire médiocrement influencé, mais il correspond souvent à des hémochromatoses particulièrement sévères.

4° L'association de ces deux modes d'élimination du fer cherchant à obtenir un résultat plus rapide est bien tolérée. Nous n'utilisons de façon systématique la D.F. que depuis 10 à 12 mois et il nous est impossible d'affirmer qu'elle permettra de raccourcir la durée du traitement com-

me il serait logique de le penser. Cette appréciation est d'ailleurs rendue difficile par l'importance très variable de la surcharge ferrique de chaque malade, comme en témoigne la même constatation faite au cours du traitement par les saignées seules.

5° En dehors des cas particuliers des hémochromatoses secondaires des affections hématologiques, la D.F. seule peut être employée cependant dans deux cas : hypersidérémie chez les parents d'hémochromatosiques, décelée par enquête familiale ; prévention de la recharge en fer après retour à la normale de la sidérémie et disparition de la surcharge hépatique après saignées ou traitement mixte.

Vu :

Le Doyen,

J.-F. CIER

Vu :

Le Président de la Thèse,

A. VACHON.

Vu et permis d'imprimer : Lyon, le 25 Mai 1964.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

1. ALBAHARY (A.-C.), RENAULT (J.), LABARBE (P.) et GIRAUD (J.). — Un nouveau chélateur du fer pour le traitement des sidéroses. Conférence au VII^e Congrès international de médecine interne, 5-8 sept. 1962, Munich.
2. ALBAHARY (C.), RENAULT (J.), LABARBE (P.) et GIRAUD (J.). Le traitement des sidéroses par la Desferrioxamine B. *Presse Méd.*, (70), 57, 2.823, 1962.
3. ALBAHARY (C.). — Le traitement des sidéroses : Activité élective de la Desferrioxamine B. *Semaine Thérapeutique*, (39), 5, 591, novembre 1963.
4. ALBAHARY (C.), RENAULT (J.), LABARBE (P.) et GIRAUD (J.). — Le traitement des sidéroses par la Desferrioxamine B. Comparaison avec l'action de deux autres chélateurs. *Praxis* (Suisse), (52), 52, 1.632, décembre 1963.
5. ALBAHARY (C.), PHU-LICH (N.), BOUDÈNE (C.) et MARTIN C.S.). — Traitement de soustraction du fer dans les sidéroses. *Thérapie*, (9), 1, 201, janv.-févr. 1964.
6. BANNERMAN (R.-M.), CALLENDER (S.-T.), WILLIAMS (D.-L.). — Effect of Desferrioxamine and D.T.P.A. in Iron Overload. *Brit. Med. J.*, 1962/II, 1.573.
7. BERGSTRÖM (C.) et HEIJKENSKJÖLD (F.). — Desferrioxamin vid behandling av hemokromatos och hemosideros. *Svenska läkartidn*, 60, 89, 1963.
8. BICKEL (H.), GAUMANN (E.), KELLER-SCHIERLEIN (W.), PRELOG (V.), VISCHER (E.), WETTSTEIN (A.) et ZAHNER (H.). — Über eisenhaltige Wachstumsfaktoren, die Sideramine, und ihre Antagonisten; die eisenhaltigen Antibiotika Sideromycine. *Experientia*, (16), 1929, 1960.
9. BICKEL (H.), HALL (G.-E.), KELLER-SCHIERLEIN (W.), PRELOG (V.), VISCHER (E.) et WETTSTEIN (A.). — Stoffwechselprodukte von Actinomyceten. 27. Mitteilung. Über die Konstitution von Ferrioxamin B. *Helvet. chim. acta*, (43), 2.129, 1960.

10. BOCK (H.-E.). -- Ergebnisse und Hoffnungen klinischer Forschung. *Mkurse ärztl. Fortbild*, (12), 169, 1962.
11. BUSSI (L.) et CAPRIO (G.). — Traitement des Hémochromatoses par les saignées répétées. *Haem. Lat.*, 1961, 4, 213-232.
12. CONTE (M.), BODIN (F.) et DUHAMEL. — Le traitement des hémochromatoses par les nouveaux chélateurs du fer (desferrioxamine). *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, (114), 6, 533, 1963.
13. DARNAUD (Ch.), DENARD (Y.), VOISIN (R.), MOREAU (G.) et LEMOZY (J.). — La Desferrioxamine dans le traitement de l'hémochromatose. *Société de Gastro-Entérologie du Sud-Ouest*, Toulouse, 23-24 novembre 1963. *Toulouse Médical*, (65), 2, 302, février 1964.
14. DARNIS (F.). — Les Hémochromatoses. *Rev. Int. d'Hépatologie*, 1955, 1, 63.
15. DAVIS (W.-D.) et ARROWSMITH (W.-R.). — The effect of repeated bleeding in Hemochromatosis. *Jour. of Lab. and Clin. Med.*, 1950, 36, 814.
16. DECKERT (T.). — Handling of haemochromatose med. venesection (treatment of haemochromatosis with venesection). *Nordisk Medicin* (Stockholm), 1958, 60 (49), p. 1.951-1.953.
17. FRISCHAUF (H.) et SCHNACK (H.). — Untersuchungen zur Desferrioxamin-wirkung. *Wien. klin. Wschr.*, (74), 804, 1962.
18. GIRARD (M.), CREYSSEL (R.), PANSU (Cl.), BEL (A.) et GOLHEN (A.). — Valcur thérapeutique et diagnostique de la sidérurie provoquée par les chélateurs dans l'hémochromatose. *Journ. Méd. Lyon*, (39), 913, 87, 1958.
19. GROSBERG (S.-J.). — Hemochromatosis and heart failure, presentation of a case with survival after three years treatment by repeated venesection. *Ann. Int. Med.*, 1961, 54, 550-559.
20. HASTINGS (H.) et FINCH (S.). — Iron metabolism. Iron in man as measured by phlebotomy. *Jour. Clin. Investig.*, 1952, 31, 543.
21. HEILMEYER (L.). — Diagnostik und Therapie von Blutkrankheiten. Hämochromatose. *Arztl. Praxis*, (14), 2.387, 1962 (c. r. de conf.).

22. HEILMEYER (L.). — Die sideroachrestischen Anämien und ihre Beziehungen zur Eisenspeicherkrankheit. *Med. Klin.*, (57), 121, 1962.
23. HEILMEYER (L.). — Einige neuere lebensrettende Methoden in der inneren Medizin. 4. Enteisung bei Hämochromatose. *Münch. med. Wschr.*, (104), 157, 1962.
24. HEILMEYER (L.) et WÖHLER (F.). — Moderne Hämochromatoseprobleme mit besonderer Berücksichtigung der Desferrioxaminbehandlung. *Dtsch. med. Wschr.*, (87), 2.661, 1962.
23. HOFSTETTER. — Danger du traitement de l'hémochromatose par saignées. *Gastro-Enterologia*, 1957, 87, n° 3-4, p. 186.
26. HOUSTON (J.-C.). — Phlebotomy for hemochromatosis. Effect of removing 52 pints of blood in 16 months. *Lancet*, 1953, 264, 766.
27. HOWARD (R.-B.), BALFOUR (W.-M.), CULLEN (R.). — Extrême hyperferremia in two instances of hemochromatosis with note on the treatment of one patient by means of repeated venesections. *Jour. Lab. and. Clin. Med.*, 1954, 43, 848.
28. HURST (P.-S.), KAKULAS (B.-A.), WALTERS (H.-N.). — Hepatoma developing in treated hemochromatosis, report of a case. *Med. J. Aust.*, 1961, 48, 18-21.
29. KALK (H.), WILDHIRT (E.). — Die eisenpeicherkrankheit (sidérophilie) und ihre neuseilliche behandlung. (iron accumulation disease and its current therapy). *Therapie der Gegenwart*, Berlin, 1958, 97, 8, pp. 308-311.
30. LEY (A.-B.). — Management of Hemochromatosis. *Med. Clin. M. Amer.*, 1960, 44, 189-199.
31. MOESCHLIN (S.). — Therapie-Fibel der inneren Medizin für Klinik und Praxis. Stuttgart : Thieme 1961.
32. MOESCHLIN (S.) et coll. — Erfahrungen mit Desferrioxamin bei pathologischen Eisenablagerungen. Gespräch am runden Tisch. *J. suisse méd.*, (92), 1.295, 1962.
33. MOESCHLIN (S.) et SCHNIDER (U.). — Treatment of Primary and Secondary Hemochromatosis (Transfusion or Hemolysis) by a New Iron Eliminating Agent (Desferrioxamine). In : Proceedings of the IXth Congress of the International Society of Hematology, Mexico City, 1962. *N. England J. Med.*, 1963 (à l'impression).

34. MUIRHEAD, GRASS, JONES and HILL. — Iron Overload (hemosiderosis) Aggravated by blood transfusions. *Arch. of Int. Medic.*, 1949, 83, 477.
35. MYERSON (R.-M.), CAROLL (I.-N.). — Treatment of hemochromatosis by massive venesections. Report of a case treated by removal of 40 liters of blood in 28 months. *Arch. of Int. Med.*, 1955, 95, 349.
36. NIELSEN (J.-B.). — Influence of Desferrioxamine on the Renal Excretion of Iron. *Acta med. Scand.*, (174), 1963 (à l'impression).
37. NORDÖY (A.). — Wilson's Disease. *Acta med. Scand.*, (172), 445, 1962.
38. NORDÖY (A.), BJÖRNSTAD (P.) et HJORT (P.-F.). — Desferrioxamine B, a New Agent in the Treatment of Hemochromatosis. *Nord. med.* (à l'impression).
39. NUESCH (J.). — Biosynthesis and Assay Methods of Desferrioxamine B. Conférence au VIIIth International Congress for Microbiology, Montreal, 1962.
40. PAVLOTZKY (M.). — Hemocratosis (A proposito de un caso). *Hoja Gastro-enterol.*, N° 3, 1962.
41. PESTEL et Coll. — Acquisitions pathogéniques récentes sur l'hémochromatose. Intérêt du traitement par la Desferrioxamine. *Presse Médicale*, (71), 27, 1^{er} juin 1963.
42. PIRART (J.). — Traitement de l'Hémochromatose par saignées répétées. *Arch. Biol. Méd.*, 1954, B, 216.
43. PIRART (J.). — Métabolisme du fer et du cuivre. Action des chélateurs et possibilités thérapeutiques dans la maladie de Wilson et l'hémochromatose. *Sem. Hôp. Paris, Pathol. Biol.*, 9, 1.157, 1961.
44. PITCHER (C.-S.), WILLIAMS (R.) et NEWMAN (F.). — A trial of newer chelating agents in the treatment of Haemochromatosis. In : Proceeding of the IXth Congress of the International Society of Hematology, Mexico City, 1962.
45. POTTON (F.) et GOUTEYRON (J.). — Défaillance cardiaque au cours d'une cirrhose pigmentaire avec diabète traitée par saignées. *Lyon Médical*, (104), 1.109, 1960.
46. RÉDACTION. — A new treatment of Haemochromatosis ? *Lancet*, 1962, 1.172.
47. RÉDACTION. — Iron Overload. *Brit. Med. J.*, 1963/I, 72.
48. RISSEL (E.) et SCHNACK (H.). — Erfahrungen mit einem neuen Eisen-Komplexbildner, Desferrioxamin. *Wien. Klin. Wschr.*, (74), 577, 1962.

49. ROUNDTABLE-DISCUSSION. — XXX. Jahresversammlung der *Schweiz. Ges. f. Inn. Med.*, Lugano ; Erfahrungen mit Desferrioxamin bei pathologischen Eisenablagerungen. *Schweiz. Med. Wschr.*, (92), 1.295, 1962.
50. SCHNIDER (U.). — Experimentelle Untersuchungen über die Wirksamkeit von Desferrioxamin B bei der akuten Eisenvergiftung mit Ferrosulfat des Meerschweinchens. *Thèse*, Zurich, 1962.
51. SMITH (R.-S.). — Iron Excretion in Thalassaemia Major after administration of chelating agents. *Brit. Med. J.*, 1962/II, 1.577.
52. STROHMEYER (O.). — Neuere Untersuchungen zur Resorption und Exkretion von Eisen bei Leberkranken. 8. *Tagung der Deutsch. Hämatol. Ges.*, Wiesbaden, 3-4 mai 1962.
53. TRIPOD (J.) et KEBERLE (H.). — Aspects pharmacodynamiques de la mobilisation du fer dans l'organisme. *Helv. med. Acta*, 29, 674, 1962.
54. TRIPOD (J.) et KEBERLE (H.). — Essais biologiques avec la desferrioxamine. *Helv. Physiol. Acta*, (20), 291, 1962.
55. TRIPOD (J.), KEFERLE (H.) et SCHMID (K.). — New aspects of iron mobilisation revealed by desferrioxamine. *IXth Internat. Congress of Hematology*, Mexico, 1962.
56. VACHON (A.). — Essais de traitement des hémochromatoses par les saignées. *Rev. Lyonnaise de Méd.*, n° spécial, 335, 1958.
57. VACHON (A.), LEHMANN (M.) et DHERS (A.). — Traitement de 6 cas de cirrhoses pigmentaires par les saignées et les chélateurs. *Lyon Méd.*, (12), 457, 1958.
58. VACHON (A.), PALIARD (P.), BESSET (C.) et PLANTIER (M.). — Quatre cas de cirrhose pigmentaire traités par saignées répétées. *Arch. Mal. App. Dig.*, 1960, (49), 6, 841-848, 1960.
59. VACHON (A.) et PALIARD (P.). — Evolution de la cirrhose pigmentaire traitée par saignées. *Rev. Int. Hépat.*, 12, 8, 1.113, 1962.
60. WHARTIN (A.), PETTERSON and BARR. — Traitement de l'hémochromatose idiopathique par phlébotomies répétées. *Ann. Int. Méd.*, 1953, 38, 1.066.
61. WILLIAM (H.-M.). — Iron metabolism and haemochromatosis ; repeated phlebotomy. *Medical time* (Manhasset), 1958, 96 (12), pp. 1.483-1.492.

62. WÖHLER (F.). — Ueber die Freisetzung von Eisen aus dem menschlichen Organismus durch eine Hydroxamsaure Verbindung. *Vrhdl. 8. Kongress Europ. Ges. f. Hämatologie*, Wien, 1961, Karger-Verlag Basel, 244, 1962.
63. WÖHLER (F.). — Die Therapie der Hämochromatose. *Med. Klinik*, (57), 1.370, 1962.
64. WÖHLER (F.). — Treatment of Haemochromatosis with Desferrioxamine (Experience of two Years). *IXth Internat. Congress of Hematology*, Mexico, 1962.
65. LES HÉMOCROMATOSES. — Rapports présentés au XXXIV^e Congrès Français de Médecine, Lyon, 1963. Masson et Cie, édit.
66. IRON METABOLISM. — An international Symposium, Aix-en-Provence, 1963. Springer-Verlag, édit., 1964.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
Bases anatomiques et pathogéniques du traitement	13
Pathogénie de l'hémocromatose primitive	15
Principes du traitement	17
I. — Les saignées	17
II. — Les chélateurs	18
1° Définition	18
2° Etude expérimentale	21
3° Posologie - Mode d'emploi	21
III. — Influence de la D.F. sur l'excrétion du fer urinaire dans l'hémochromatose	23
Observations cliniques	25
Conduite du traitement - Tolérance - Accidents	35
I. — Bilan hématologique	35
II. — Evolution de la protidémie	36
Résultats du traitement	39
I. — D.F. seule	39
II. — Saignées seules	39
III. — Traitement mixte	43
CONCLUSIONS	47
BIBLIOGRAPHIE	49

